

• 论 著 •

血清 MCP-1、S-LDH、TFR 水平对儿童急性早幼粒细胞白血病治疗疗效和预后的研究*

桑宝华, 黄体龙, 段绍琴, 林云碧

昆明医科大学附属儿童医院/昆明市儿童医院血液肿瘤科, 云南昆明 650100

摘要:目的 探讨血清游离乳酸脱氢酶(S-LDH)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、转铁蛋白受体(TFR)水平对儿童急性早幼粒细胞白血病(APL)治疗疗效和预后的预测价值。方法 选择该院 2018 年 2 月至 2020 年 4 月收治的 160 例 APL 患儿为研究对象, 其中随机选取 80 例为治疗组, 另外 80 例为观察组, 同期选择于该院进行健康体检的 100 例健康儿童作为对照组。治疗组患者采用 45 mg/d 的全反式维甲酸进行治疗, 观察组采用安慰剂治疗。参照血液病学诊断及疗效标准对患儿治疗疗效进行评估, 记录患儿总生存期(OS)和无进展生存期(PFS); 检测各组 MCP-1、S-LDH、TFR 水平; 采用多因素 Logistic 回归分析 APL 患儿临床疗效的影响因素; 采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线; 采用多因素 Cox 回归模型分析影响 APL 患儿预后不良的因素。结果 治疗前治疗组患儿 MCP-1、S-LDH、TFR 水平明显高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后治疗组患儿 MCP-1、S-LDH、TFR 水平明显低于观察组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。完全缓解(CR)、部分缓解及未缓解(NR)患儿 MCP-1、S-LDH、TFR 水平有明显差异, 其中 CR 患儿各指标水平最低, NR 患儿各指标水平最高, 差异有统计学意义($P<0.05$)。高 MCP-1、S-LDH、TFR 水平是影响 APL 患儿临床疗效的独立危险因素($P<0.05$); MCP-1、S-LDH 及 TFR 低表达的 APL 患儿 PFS、OS 分别优于 MCP-1、S-LDH 及 TFR 高表达的 APL 患儿($P<0.05$)。高 MCP-1、S-LDH、TFR 水平是影响 APL 患儿预后不良的独立危险因素($P<0.05$)。结论 有效控制 APL 患儿血清中 MCP-1、S-LDH、TFR 水平对治疗疗效具有十分重要的价值, 且 MCP-1、S-LDH、TFR 水平也是预测 APL 患儿预后质量的重要指标。

关键词:单核细胞趋化蛋白-1; 游离乳酸脱氢酶; 转铁蛋白受体; 急性早幼粒细胞白血病

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.11.014 **中图法分类号:**R733.71

文章编号:1673-4130(2023)11-1348-05 **文献标志码:**A

Role of serum MCP-1, S-LDH, and TFR levels in the therapeutic efficacy and prognosis of childhood acute promyelocytic leukemia*

SANG Baohua, HUANG Tilong, DUAN Shaoqin, LIN Yunbi

Department of Hematology and Oncology, Children's Hospital Affiliated to Kunming Medical University/Kunming Children's Hospital, Kunming, Yunnan 650100, China

Abstract: **Objective** To investigate the value of serum free lactate dehydrogenase (S-LDH), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), and transferrin receptor (TFR) levels in predicting the efficacy and prognosis of childhood acute promyelocytic leukemia (APL). **Methods** A total of 160 children with APL admitted to the hospital from February 2018 to April 2020 were selected as the research objects, of which 80 cases were randomly selected as the treatment group, and the other 80 cases were selected as the observation group. During the same period, 100 healthy children who underwent physical examination in the hospital were selected as the control group. The treatment group was treated with 45 mg/d all-trans retinoic acid, and the observation group was treated with placebo. The treatment efficacy was evaluated according to the hematology diagnosis and efficacy criteria, and the overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were recorded. The levels of MCP-1, S-LDH and TFR in each group were detected. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the factors influencing the clinical efficacy of children with APL. The survival curve was drawn by Kaplan-Meier method. Multivariate Cox regression model was used to analyze the factors affecting the poor prognosis of children with APL. **Results** Before treatment, the levels of MCP-1, S-LDH and TFR in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of

* 基金项目: 云南省昆明市卫生健康委员会卫生科研课题项目(2020-06-01-120)。

作者简介: 桑宝华, 男, 主治医师, 主要从事儿童血液肿瘤疾病相关研究。

MCP-1, S-LDH and TFR in the treatment group were significantly lower than those in the observation group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of MCP-1, S-LDH and TFR were significantly different among complete remission (CR), partial remission and not remission (NR) children. The levels of MCP-1, S-LDH and TFR in CR children were the lowest, and those in NR children were the highest, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). High MCP-1, S-LDH and TFR levels were independent risk factors affecting the clinical efficacy of children with APL ($P < 0.05$). The PFS and OS of APL children with low expression of MCP-1, S-LDH and TFR were better than those with high expression of MCP-1, S-LDH and TFR, respectively ($P < 0.05$). High levels of MCP-1, S-LDH and TFR were independent risk factors for poor prognosis in children with APL ($P < 0.05$). **Conclusion** Effective control of serum MCP-1, S-LDH and TFR levels in children with APL is of great value to the therapeutic effect, and MCP-1, S-LDH and TFR levels are also important indicators to predict the prognosis quality of children with APL.

Key words: monocyte chemoattractant protein-1; free lactate dehydrogenase; transferrin receptor; acute promyelocytic leukemia

急性早幼粒细胞白血病 (APL) 是目前临床中较为常见的以早幼粒细胞增生为主要特征的细胞学变化性疾病, 依据 FAB 分型系统其属于 M3 型^[1]。APL 患者临床表现主要为正常骨髓造血功能衰竭而诱发的出血、贫血、白血病细胞浸润、感染等。APL 患者临床发病急骤, 且患者存在明显的临床出血倾向, 因此该病极易导致患者出现弥散性血管内凝血^[2]。通常情况下, 多数 APL 患者存在染色体特异性易位, 形成视黄酸受体 α 融合基因, 由于该基因对三氧化二砷和维甲酸较为敏感, 故临床中常采用上述药物对患者进行治疗。APL 患者在临床治疗过程中主要通过诱导白血病细胞成熟分化及凋亡进行干预, 因此其也属于疗效相对较好的白血病^[3]。单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 是广泛被研究的由巨噬细胞和单核细胞诱导分泌的生物活性物质, 其在体内具有特异性趋化激活作用, 也是公认的促炎症细胞因子之一^[4]。乳酸脱氢酶 (LDH) 是经典的糖异生及糖无氧酵解的重要酶系之一, 其可有效催化乳酸与丙酮酸间的氧化和还原反应^[5]。通常情况下, 在机体组织细胞胞质内存在大量 LDH, 血清中 LDH 可很大程度反映含 LDH 细胞的代谢和增殖能力。铁蛋白是目前受到人们广泛关注的水溶性氧化铁磷酸化合物, 具有储铁功能。有研究显示, 多种肿瘤细胞的增殖均与铁代谢异常相关, 在肿瘤组织分化早期, 细胞分化和增殖需调动体内大量铁元素, 肿瘤细胞表面多存在明显的转铁蛋白受体 (TFR) 异常高表达, 因此肿瘤的发生和发展与 TFR 可能有一定联系, 并可作为评估肿瘤侵袭和转移能力的重要潜在指标^[6]。但 MCP-1、游离乳酸脱氢酶 (S-LDH)、TFR 水平在评估 APL 患儿中的应用报道较少, 因此本研究拟选择本院收治的 APL 患儿为研究对象, 分析血清 MCP-1、S-LDH、TFR 水平对 APL 患儿的治疗疗效和预后的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2018 年 2 月至 2020 年 4 月收治的 160 例 APL 患儿为研究对象, 按照随机数

字表法将其分为治疗组和观察组, 每组 80 例。同期选择于本院进行健康体检的健康儿童 100 例作为对照组。治疗组中男 49 例, 女 31 例; 年龄 3~15 岁, 平均 (6.59 ± 1.29) 岁。观察组中男 52 例, 女 28 例; 年龄 3~15 岁, 平均 (7.59 ± 1.65) 岁。对照组中男 62 例, 女 38 例; 年龄 3~16 岁, 平均 (6.17 ± 2.01) 岁。各组受试儿童年龄、性别比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。观察组与治疗组患儿入组标准: (1) 年龄 3~15 岁; (2) 符合 APL 临床诊断标准; (3) 治疗依从性良好, 可积极配合研究治疗; (4) 新发病例, 患儿入组前未接受其他治疗方案干预。排除标准: (1) 合并明显心、肝、肾等重要脏器功能障碍; (2) 因治疗药物过敏等因素导致无法接受系统性治疗; (3) 合并其他恶性肿瘤或糖尿病; (4) 入组前 1 个月服用抗真菌、抗感染类药物治疗; (5) 临床或随访资料缺失。本研究经本院伦理委员会审核批准, 患儿及其家属均知情同意且签署知情同意书。

1.2 治疗方法 治疗组患儿采用 45 mg/d 的全反式维甲酸进行治疗, 治疗期间连续 10 d 静脉滴注 10 mg/d 的亚砷酸钠。在治疗过程中若患儿出现凝血功能障碍, 则采用血小板输血干预, 患儿治疗期间给予抗菌药物干预, 并对患儿肝功能变化进行密切关注, 当患儿出现肝功能损伤后及时利用护肝药物进行治疗。观察组患儿给予安慰剂治疗。

1.3 观察指标 参照相关标准对患儿治疗疗效进行评估, 包括完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR) 和未缓解 (NR)。对患儿随访 2 年以上, 详细记录患儿预后质量, 记录患儿总生存期 (OS) 和无进展生存期 (PFS)。所有受试者均在入组后 (开始治疗前) 及治疗后采集空腹静脉血, 离心收集血清, 并采用酶联免疫吸附试验检测受试者血清中 MCP-1、S-LDH、TFR 水平, 严格遵照试剂盒说明书进行操作, 并以对照组各指标 $\bar{x} + 1.25s$ 作为高表达和低表达的判定标准。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据处理和分析, 呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,

组间比较采用 t 检验或方差分析;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用多因素 Logistic 回归分析 APL 患儿临床疗效的影响因素;采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线;采用多因素 Cox 回归模型分析影响 APL 患儿预后不良的因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 各组治疗前后 MCP-1、S-LDH、TFR 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	MCP-1($\mu\text{g/L}$)		S-LDH(U/L)		TFR(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	80	16.93 $\pm$ 2.01 ^a	8.45 $\pm$ 1.02	548.93 $\pm$ 143.58 ^a	223.43 $\pm$ 23.58	3.35 $\pm$ 0.54 ^a	1.56 $\pm$ 0.35
观察组	80	18.45 $\pm$ 4.21 ^a	16.25 $\pm$ 5.24	578.73 $\pm$ 163.18 ^a	512.03 $\pm$ 123.54	3.46 $\pm$ 0.54 ^a	3.28 $\pm$ 0.54
对照组	100	6.04 $\pm$ 1.93	—	104.59 $\pm$ 30.93	—	1.09 $\pm$ 0.28	—
F/t		24.398	13.069	103.591	20.524	9.958	23.907
P		<0.001	0.047	<0.001	0.045	<0.001	<0.001

注:—为此项无数据;与对照组比较,^a $P < 0.05$ 。

2.2 不同疗效患儿 MCP-1、S-LDH、TFR 水平比较 结果显示,治疗后治疗组 CR 16 例,PR 54 例, NR 10 例,不同疗效患儿 MCP-1、S-LDH、TFR 水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);CR 患儿 MCP-1、S-LDH、TFR 水平均明显低于 PR 和 NR 患儿($P < 0.05$),PR 患儿 MCP-1、S-LDH、TFR 水平均明显低于 NR 患儿($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同疗效患儿 MCP-1、S-LDH、TFR 水平比较($\bar{x} \pm s$)

临床疗效	n	MCP-1($\mu\text{g/L}$)	S-LDH(U/L)	TFR(mg/L)
CR	16	14.94 $\pm$ 1.93 ^{ab}	484.59 $\pm$ 59.48 ^{ab}	2.77 $\pm$ 0.45 ^{ab}
PR	54	16.79 $\pm$ 2.34 ^a	533.38 $\pm$ 50.94 ^a	3.53 $\pm$ 0.73 ^a
NR	10	20.87 $\pm$ 3.01	735.84 $\pm$ 64.39	3.31 $\pm$ 0.88
F		9.843	14.299	7.545
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:与 NR 患儿比较,^a $P < 0.05$;与 PR 患儿比较,^b $P < 0.05$ 。

2.3 MCP-1、S-LDH、TFR 水平与患儿临床疗效的

2 结 果

2.1 各组治疗前后 MCP-1、S-LDH、TFR 水平比较 治疗前与对照组比较,观察组和治疗组患儿 MCP-1、S-LDH、TFR 水平明显升高($P < 0.05$);治疗后与观察组比较,治疗组患儿 MCP-1、S-LDH、TFR 水平明显降低($P < 0.05$)。见表 1。

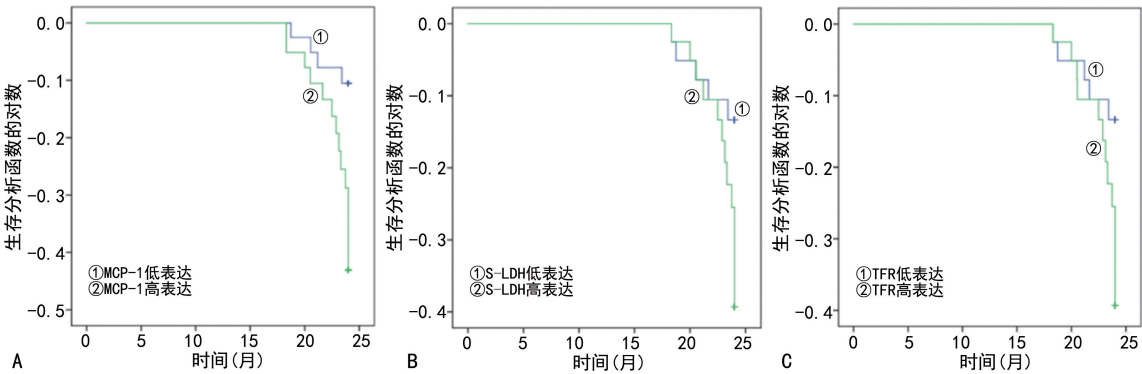
关系 多因素 Logistic 回归分析结果表明,高 MCP-1、S-LDH、TFR 水平是影响患儿临床疗效的独立危险因素($P < 0.05$),见表 3。

表 3 MCP-1、S-LDH、TFR 水平与患儿临床疗效的关系

指标	β	SE	χ^2	P	OR	95%CI
MCP-1	0.674	0.213	10.013	0.002	1.962	1.292~2.979
S-LDH	0.701	0.199	12.409	0.001	2.016	1.365~2.977
TFR	0.696	0.206	11.415	0.001	2.006	1.339~3.003

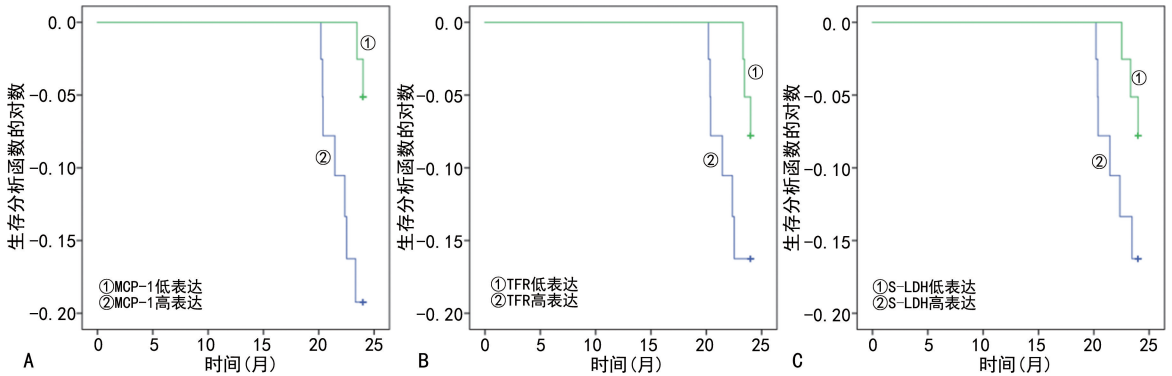
2.4 患儿 PFS 调查结果 结果显示,MCP-1、S-LDH 及 TFR 低表达的 APL 患儿 PFS 分别优于 MCP-1、S-LDH 及 TFR 高表达的 APL 患儿,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 1。

2.5 患儿 OS 调查结果 结果显示,MCP-1、S-LDH 及 TFR 低表达的 APL 患儿 OS 分别优于 MCP-1、S-LDH 及 TFR 高表达的 APL 患儿,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 2。



注:A、B、C 分别为 APL 患儿不同 MCP-1、S-LDH、TFR 水平的生存曲线。

图 1 患者 PFS 调查结果



注：A、B、C 分别为 APL 患儿不同 MCP-1、TFR、S-LDH 水平的生存曲线。

图 2 患者 OS 调查结果

2.6 影响 APL 患儿预后不良的因素 以 MCP-1、S-LDH 及 TFR 作为自变量,预后不良发生作为因变量,结果显示高 MCP-1、S-LDH 及 TFR 水平是影响 APL 患儿预后不良的独立危险因素($P<0.05$),见表 6。

表 6 影响儿童 APL 患儿预后不良的因素					
指标	β	SE	χ^2	P	OR
MCP-1	3.293	0.843	7.433	0.005	0.032
S-LDH	4.447	0.912	7.753	0.003	0.029
TFR	4.520	0.889	7.912	<0.001	0.027

3 讨 论

APL 是目前临床中较为常见的临床恶性肿瘤之一,一般情况下患者临床发病较为急骤,且伴随着明显的出血倾向,其病死率较高,多由于出现弥散性血管内凝血而诱发死亡^[7]。APL 作为典型的造血系统恶性肿瘤疾病之一,患者多伴随出现明显的感染、贫血等症状,在体内各组织器官均可见白血病细胞浸润,导致出现多系统、脏器功能衰竭,诱发患者病死率升高^[8]。全反式维甲酸是目前广泛应用的可调节 DNA,从而调节转录靶部位的药物,三氧化二砷可直接作用于 DNA 翻译靶点,升高患者临床缓解率和治疗率,明显改善患者治疗效果和预后质量^[9]。

有学者指出,依照 APL 临床特征,患者体内多伴随出现弥新概念的造血系统异常,进而导致体内出现血清学改变,因此对患者多种血清学指标检测和分析具有十分重要的意义^[10]。通常情况下,出现明显出血倾向患者多有血清促红细胞生成素水平异常,患者体内同时伴随出现叶酸、铁蛋白及维生素 B12 水平异常^[11]。通常情况下,血清中包括铁蛋白在内的多种蛋白主要分布在脾脏、肝脏和骨髓中,其属于较大含铁蛋白,可有效调节铁代谢并可存储多余铁^[12]。

机体内铁水平升高后铁蛋白可有效激活其储存功能并降低游离铁可能诱发的细胞毒效应,当机体内铁蛋白水平不足后,可有效维持铁平衡,调节和释放存储铁。在病理状态下,机体铁蛋白可作为评估患者

体内铁水平的重要指标,有效反映患者疾病活动度和病情严重程度^[13]。随白血病细胞破坏程度加重导致大量铁蛋白被释放进入血液中,导致血清铁蛋白水平升高,通过观测铁蛋白水平变化可对病情严重程度进行分析。在铁蛋白和铁的转运发挥生理功能的过程中,TFR 扮演十分重要的角色,其可有效调控细胞的增殖、生长过程。研究显示,在乳腺癌患者体内 TFR 呈现明显的异常高表达状态,并与乳腺癌的临床病理分级密切相关,在对乳腺癌患者进行临床诊断和评估过程中具有较高应用价值^[14]。

S-LDH 是广泛存在于骨骼肌、心脏、肺、肝、肾、脾等重要脏器组织中,当机体出现细胞凋亡或机体组织癌变后会导致肿瘤细胞生长异常,加大体内 S-LDH 合成量,影响周围组织的扩散、浸润和转移,刺激组织反应性,增大 LDH 释放量,反映肿瘤增殖活性,并可作为评估肿瘤细胞负荷能力的客观指标。目前 S-LDH 已成为对血液肿瘤进行评估和分析的肿瘤增殖活性评估指标。MCP-1 是由巨噬细胞和单核细胞合成并分泌的具备特异性趋化激活功能的促炎症细胞因子^[15]。一般情况下,当机体出现炎症反应后会导致 MCP-1 发挥趋化嗜酸性粒细胞、自然杀伤细胞、嗜碱性粒细胞的功能,并可有效激活大量淋巴单核细胞,促进细胞活化因子和细胞炎症介质的分泌上调,诱导肿瘤坏死因子和干扰素表达,MCP-1 可有效诱导单核细胞中钙离子浓度增加,对中性粒细胞则无明显的作用。

本研究结果显示,治疗前治疗组患儿 MCP-1、S-LDH、TFR 水平明显高于对照组,治疗后治疗组患儿 MCP-1、S-LDH、TFR 水平明显低于观察组。对患儿治疗临床疗效进行分析结果显示,CR、PR 及 NR 患儿 MCP-1、S-LDH、TFR 水平差异有统计学意义,其中 CR 患儿各指标水平最低,NR 患儿各指标水平最高(均 $P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,高 MCP-1、S-LDH、TFR 水平是影响 APL 患儿临床疗效的独立危险因素。对患儿随访质量进行调查显示,MCP-1、S-LDH 及 TFR 低表达的 APL 患儿 PFS 及 OS 分别优于 MCP-1、S-LDH 及 TFR 高表达

的 APL 患儿。Cox 风险因素分析结果显示,高 MCP-1、S-LDH、TFR 水平是影响患儿预后不良的独立危险因素。分析认为,在 APL 患儿肿瘤发生发展过程中,TFR 均发挥十分重要的调控作用,并进一步影响患儿临床预后质量。APL 患儿细胞中出现明显的 S-LDH 水平升高,并与细胞基因调控密切相关,当出现肿瘤细胞失调后会导致由感染诱发的炎症因子释放,且随血流逐渐分布至体内各组织器官,对机体内组织细胞能力代谢造成不良影响,且在糖代谢过程中逐渐向无氧代谢转变,引起细胞出现大量酸性物质累积,加重能量代谢障碍,降低细胞内 pH 值,促进 S-LDH 释放。MCP-1 在体内还可有效调节单核细胞表面黏附因子表达,促进细胞因子释放,进而调节细胞黏附功能,介导细胞吞噬、迁移和黏附依赖性。MCP-1 可诱导 CD11 的表达而激活白细胞黏附分子表达,并调节多种单核细胞功能,进而调控患儿临床治疗疗效和预后质量。

综上所述,有效控制 APL 患儿血清中 MCP-1、S-LDH、TFR 水平对治疗疗效具有十分重要的价值,且 MCP-1、S-LDH、TFR 水平也是预测患儿预后质量的重要指标。但本研究临床样本数较少,且并未对患儿进行长期随访和追踪,有待后续持续追踪分析。

参考文献

- [1] BARTLETT J R, LUNDE J H. Acute myeloid leukemia pretreated with filgrastim mimicking acute promyelocytic leukemia[J]. *Blood*, 2021, 123(25): 3853.
- [2] 徐祖超, 刘艳冰. 联合检测 miR-195、SOCS3 mRNA, miR-210 对急性淋巴细胞性白血病的诊断价值分析[J]. *广州医科大学学报*, 2021, 49(2): 54-60.
- [3] JEON S, SMITH A J, LI S, et al. Genome-wide transethnic meta-analysis identifies novel susceptibility loci for childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *Leukemia*, 2021, 36(3): 865-868.
- [4] SUN J N, ZHU J J, ZHOU D, et al. Factors affecting early death and survival of patients with acute promyelocytic leukemia treated with ATRA-based therapy regimens[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2019, 19(1): e63-e70.
- [5] SHI X W, LI S Y, TANG S H, et al. Successful treatment of acute promyelocytic leukemia in a 92-year-old man using all-trans retinoic acid combined with oral arsenic: A case report[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(22): e26144.
- [6] KRASNOV G S, GHUKASYAN L G, ABRAMOV I S, et al. Determination of the subclonal tumor structure in childhood acute myeloid leukemia and acral melanoma by next-generation sequencing[J]. *Mol Biol (Mosk)*, 2021, 55(5): 829-845.
- [7] 文丽, 杨小燕, 张桂丽, 等. 基质金属蛋白酶-9 和白血病抑制因子在亚临床甲减稽留流产患者绒毛蜕膜组织中的表达及意义分析[J]. *中华生物医学工程杂志*, 2019, 25(5): 626-630.
- [8] KACHURI L, JEON S, DEWAN A T, et al. Genetic determinants of blood-cell traits influence susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *Am J Hum Genet*, 2021, 108(10): 1823-1835.
- [9] KINCAID J, RIBEIRO S P, SANCHEZ G, et al. Obesity-driven acceleration of acute promyelocytic leukemia development in mice with inserted PML-RAR α [J]. *Blood*, 2020, 136(1): 1-2.
- [10] 邹成业, 朱尊民. 急性早幼粒细胞白血病分子生物学研究进展[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2021, 35(5): 534-537.
- [11] NIE L, MA R J, YUAN X L, et al. The prognostic value of CD2, CD4, and HLA-DR expression and FLT3-ITD mutation in adult acute promyelocytic leukemia[J]. *Leuk Lymphoma*, 2020, 61(10): 2482-2487.
- [12] LI S, JUAN C X, FENG A M, et al. Attenuating the abnormally high expression of AEBP1 suppresses the pathogenesis of childhood acute lymphoblastic leukemia via p53-dependent signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(3): 1184-1195.
- [13] SHAH G, MIKHAIL F M, BACHIASVILI K, et al. Outcomes of high-risk acute promyelocytic leukemia patients treated with arsenic trioxide (ATO)/all trans retinoic acid (ATRA) based induction and consolidation without maintenance phase: a case series[J]. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*, 2020, 13(3): 143-146.
- [14] 中国抗癌协会小儿肿瘤专业委员会. 中国儿童急性早幼粒细胞白血病诊疗指南[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2022, 37(2): 81-88.
- [15] NAKANO T, KOBAYASHI R, MATSUSHIMA S, et al. Risk factors for delayed elimination of high-dose methotrexate in childhood acute lymphoblastic leukemia and lymphoma[J]. *Int J Hematol*, 2021, 113(5): 744-750.

(收稿日期: 2022-09-18 修回日期: 2023-01-26)